

KUZ-0021

BF

[19]中华人民共和国专利局

[51]Int.Cl⁶

A61K 31/445

A61K 9/70 A61K 47/12



[12]发明专利申请公开说明书

[21]申请号 97190526.6

[43]公开日 1998年9月16日

[11]公开号 CN 1193275A

[22]申请日 97.5.13

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标

[30]优先权

事务所

[32]96.5.13 [33]JP[31]142210/96

代理人 魏永良

[86]国际申请 PCT / JP97 / 01595 97.5.13

[87]国际公布 WO97 / 42952 日 97.11.20

[85]进入国家阶段日期 98.1.13

[71]申请人 久光制药株式会社

地址 日本佐贺县

[72]发明人 长野英治 寺原孝明

铃木达明 肥后成人

权利要求书 1 页 说明书 17 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 含芬太尼的透皮给药胶带制剂

[57]摘要

本发明公开了芬太尼透皮给药胶带制剂，其含有芬太尼或其盐，粘合剂和乙酸钠。优选芬太尼的盐为柠檬酸盐。本发明的胶带制剂对皮肤刺激性小且芬太尼的皮肤渗透性极好，且经过长时间仍有高度的稳定性。

(BJ)第 1456 号

权利要求书

- 1、芬太尼透皮给药胶带制剂，其中含有芬太尼或其盐，粘合剂和乙酸钠。
- 2、权利要求1的芬太尼透皮给药胶带制剂，其中含有0.05-20重量%的芬太尼或其盐，0.1-98重量%的粘合剂和0.01-15%的乙酸钠。
- 3、权利要求1或2的芬太尼透皮给药胶带制剂，其中，芬太尼盐是柠檬酸盐。
- 4、权利要求3的芬太尼透皮给药胶带制剂，其中芬太尼柠檬酸盐与乙酸钠的重量比是(1~5):(0.5~2.5)。
- 5、权利要求3的芬太尼透皮给药胶带制剂，其中芬太尼柠檬酸盐与乙酸钠的重量比是(3~5):(1.5~2.5)。
- 6、权利要求3的芬太尼透皮给药胶带制剂，其中芬太尼柠檬酸盐与乙酸钠的重量比是2:1。
- 7、权利要求1-6的任一芬太尼透皮给药胶带制剂，其中进一步含有油和/或增粘剂。
- 8、权利要求1-7的任一芬太尼透皮给药胶带制剂，其中进一步含有透皮吸收促进剂。
- 9、权利要求1-8的任一芬太尼透皮给药胶带制剂，其中粘合剂含有聚异丁烯和苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段聚合物两个组分。

说 明 书

含芬太尼的透皮给药胶带制剂

技术领域

本发明涉及含有芬太尼（化学名：1 - 苯乙基 - 4 - N - 丙酰 - 苯胺基 - 喹啶）或其盐的透皮给药的胶带制剂（tape formulation），该制剂具有极好的皮肤渗透性且具有低的皮肤刺激性。本发明的含芬太尼的透皮给药的胶带制剂被期望用作长效麻醉剂或止痛剂。

背景技术

已知芬太尼，特别是芬太尼的柠檬酸盐是具有高效止痛作用的药物。但是，由于其半衰期短，即使在手术时或术后使用恒定速率滴注，其效果也不能维持较长时间，因此，它对于相对长时间的疼痛如癌症疼痛等没有实用的药物给药方式。

在美国，含有芬太尼碱的长效贴剂（商品名：DURAGESIC）已上市。但是，其缺点是对给药部位有很大的刺激性（贴剂的对兔皮肤初级刺激指数(primary irritant index)的 PII 值为 2.2，与本发明制剂的 0.3 - 0.8 (参见表 3)相比是相当高的)。

另外，尽管曾试图将芬太尼的柠檬酸盐制成透皮给药的胶带制剂，但因为芬太尼柠檬酸盐在非水性基质中溶解度非常低，因此，含芬太尼在非水性基质中的制剂，其皮肤渗透性非常低，不能用于临床。

因此，本发明的目的是解决上述现有技术中存在的问题，提供一种对皮肤刺激性低，芬太尼皮肤渗透性极好的，长时间稳定的含芬太尼的透皮给药胶带制剂。

本发明的发明者，为达到上述目的，经过深入研究，发现通过向含有芬太尼或其盐的粘合剂中加入乙酸钠可制备出具有极好皮肤渗透性且对皮肤刺激性低的透皮给药胶带制剂，从而完成了本发明。

发明的公开

本发明涉及含有芬太尼或其盐、粘合剂和乙酸钠的芬太尼透皮给药胶带制剂。

本发明还涉及其中含有 0.05 ~ 20 重量% 的芬太尼或其盐, 0.1 ~ 98 重量% 的粘合剂和 0.01 ~ 15 重量% 的乙酸钠的前述芬太尼透皮给药胶带制剂。

本发明还涉及其中芬太尼是芬太尼柠檬酸盐的前述芬太尼透皮给药胶带制剂。

本发明还涉及其中芬太尼柠檬酸盐和乙酸钠的重量比为 (1 ~ 5) : (0.5 ~ 2.5) 的前述芬太尼透皮给药胶带制剂。

本发明还涉及其中芬太尼柠檬酸盐和乙酸钠的重量比为 (3 ~ 5) : (1.5 ~ 2.5) 的前述芬太尼透皮给药胶带制剂。

本发明还涉及其中芬太尼柠檬酸盐和乙酸钠的重量比为 2:1 的前述芬太尼透皮给药胶带制剂。

本发明还涉及其中进一步含有油和/或增粘剂的前述芬太尼透皮给药胶带制剂。

本发明还涉及其中进一步含有透皮吸收促进剂的前述芬太尼透皮给药胶带制剂。

本发明还涉及其中粘合剂含有聚异丁烯和苯乙烯 - 异戊二烯 - 苯乙烯嵌段共聚物两种组分的前述芬太尼透皮给药胶带制剂。

实施发明的最佳方案

下面, 将详细说明本发明的芬太尼透皮给药胶带制剂。

本发明的芬太尼透皮给药胶带制剂的药理活性物质是芬太尼本身或其盐。作为芬太尼的盐, 没有特别的限制, 可使用其无机盐或有机盐。芬太尼的代表性的盐可举出如柠檬酸盐, 盐酸盐, 延胡索酸盐等。其中, 特别优选芬太尼柠檬酸盐。另外, 芬太尼或其盐可单独使用或两种以上混合使用。

另外, 优选芬太尼或其盐占本发明的芬太尼透皮给药胶带制剂的粘合

剂层总重量的 0.05-20 重量%。如果芬太尼或其盐的量少于 0.05 重量%，作为透皮给药的胶带制剂不能获得足够的渗透量，如果其含量超过 20 重量%，则对制剂本身的物理性质有坏影响，因此不优选。

本发明的芬太尼透皮给药胶带制剂中粘合剂层含的粘合剂，无特别的限制。可使用优选的例子包括聚异丁烯(PIB)，苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物(SIS)(例如，壳牌化学公司生产的 Califlex D-1111, Califlex TR-1107；日本合成橡胶公司制造的 JSR 5000, JSR-5002, SR 5100；日本 Zeon 公司生产的 Quintack 3421 等)，异戊二烯橡胶，苯乙烯-丁二烯-苯乙烯嵌段共聚物(SBS)(例如，壳牌化学公司生产的 Califlex TR-1101 等)，丙烯酸型聚合物，(例如，至少两种选自丙烯酸 2-乙基己酯，乙酸乙烯酯，丙烯酸乙酯，甲基丙烯酸酯，丙烯酸甲氧乙酯和丙烯酸的共聚物，如 PE-300 等(日本 Carbide 公司生产)。这些聚合物可单独使用或使用它们中两种以上的混合物。在它们中，优选使用含有 PIB 和 SIS 的 2 种组分。在这种情况下，所用 PIB 与 SIS 的重量比优选为 1:1 到 1:4。

粘合剂优选占本发明的芬太尼透皮给药胶带制剂中粘合剂层总重量的 0.1-98 重量%，更优选 0.1-70 重量%，特优选 0.1-50 重量%。如果粘合剂的量少于 0.1 重量%，制剂本身的物理性质会很差，因此不优选。如果其含量超过 98 重量%，不会获得对人皮肤满意的粘合效果，因此不优选。

如果在本发明的芬太尼透皮给药胶带制剂的粘合剂层中加入乙酸钠，则芬太尼或其盐的皮肤渗透性会大大提高。优选含乙酸钠的量占粘合剂层总量的 0.01-15 重量%，更优选 0.01-10 重量%，特优选 0.01-5 重量%。如果乙酸钠的量少于 0.01 重量%，不能获得明显地增加皮肤渗透性的效果；如果其含量超过 15 重量%，对皮肤的刺激性将增加，因此不优选。

当芬太尼盐是芬太尼柠檬酸盐时，芬太尼柠檬酸盐和乙酸钠的重量比在 (1 - 5) : (0.5 ~ 2.5)，优选 (3 ~ 5) : (1.5 ~ 2.5)，特优选 2:1 时，在物理性质和皮肤渗透性方面可达到最大的效果。如果乙酸钠的配入重量少于上述比例，则皮肤渗透性明显降低，而如果乙酸钠的配入重量大于上述比例，胶带制剂将不均匀，且物理性质如粘合性质很差，因此，不优选。

另外，由于粘合剂的粘合性低，为了增加制剂的粘合性，可在本发明制剂的粘合剂层中加入增粘剂。增粘剂的优选例子可举出多萜树脂类，石油树脂类，松香，松香酯类，油溶性苯酚树脂等。作为增粘剂的具体例子，可列举的商品名为 Clearon P-105，Foral 105，Arcon P-100，KE-311，KE-100，Super Ester S-100，Tamanol 521，YS Resin 75，KR-610。

增粘剂在本发明制剂中优选占粘合剂层总量的 0.1-70 重量%，更优选 5-50 重量%，特优选 10-35 重量%。

另外，为了改进本发明透皮给药胶带制剂的加工性能和控制其粘合性，可在粘合剂层中加入油作为软化剂。作为油，优选例如，液体石蜡，角鲨烷，橄榄油，山茶子油，杏仁油和花生油，且特优选液体石蜡。

油的含量优选占本发明制剂粘合剂层总量的 1-70 重量%，更优选 10-60 重量%，且特优选 20-50 重量%。

另外，根据需要，可在本发明制剂的粘合剂层中加入透皮吸收促进剂。作为透皮吸收促进剂，可使用任何已知可增加皮肤渗透性的化合物。可列举的有，例如，具有碳数为 6 - 20 的脂肪酸，脂肪醇，脂肪酸酯或醚，芳香有机酸，芳香醇，芳香有机酸酯或醚。另外，还可列举乳酸酯，乙酸酯，单萜化合物，倍半萜化合物，Azone 或其衍生物，甘油脂肪酸酯，脱水山梨醇脂肪酸酯，聚山梨酸酯，聚乙二醇脂肪酸酯，聚氧乙烯硬化的蓖麻油，蔗糖脂肪酸酯等等。作为促进剂具体的例子优选，辛酸，癸酸，己酸，十二烷酸，十四烷酸，十六烷酸，硬脂酸，油酸，亚油酸，亚麻酸，月桂醇，肉豆蔻醇，油醇，鲸蜡醇，月桂酸甲酯，肉豆蔻酸异丙酯，肉豆蔻酸肉豆蔻酯，肉豆蔻酸辛基十二烷基酯，十六烷酸鲸蜡酯，水杨酸，水杨酸甲酯，水杨酸乙二醇酯，肉桂酸，肉桂酸甲酯，甲酚，乳酸鲸蜡醇酯，乙酸乙酯，乙酸丙酯，香叶醇，百里酚，丁子香酚，松油醇，1 - 薄荷醇，冰片，d-柠檬烯，异丁子香酚，异冰片，橙花醇，d-樟脑，甘油单月桂酸酯，甘油单油酸酯，脱水山梨糖醇单月桂酸酯，蔗糖单月桂酸酯，聚山梨酸酯 20，聚乙二醇单月桂酸酯，聚乙二醇单硬脂酸酯，HCO-60（硬化蓖麻油），1-[2-(癸硫基)乙基]氮杂环戊烷-2-酮（以下缩写为“Pirotiodecane”），且

其中特优选月桂醇，肉豆蔻醇，水杨酸乙二醇酯和 Pirotiodecane。这些透皮吸收促进剂的含量优选占本发明制剂粘合剂层总量的 0.01-20 重量%，更优选占 0.1-10 重量%，特优选占 0.5-5 重量%。如果透皮吸收促进剂的量超过 20 重量%，则会出现红斑或水肿等对皮肤的刺激，如果其含量少于 0.01 重量%，则所加入的透皮吸收促进剂的效果显示不出，因此，不优选。

另外，为了吸收皮肤产生的如汗等的含水物质，可根据需要，在本发明的制剂中加入亲水聚合物。作为亲水聚合物，优选的如，轻质硅酸酐，纤维素衍生物[羧甲基纤维素(CMC)，羧甲基纤维素钠(CM ANa)，甲基纤维素(MC)，羟丙基甲基纤维素(HPMC)，羟丙基纤维素(HPC)，羟乙基纤维素(HEC)]，淀粉衍生物(Pullulan)，聚乙烯醇(PVA)，聚乙烯吡咯烷酮(PVP)，乙酸乙烯基酯(VA)，羧乙烯基聚合物(CVP)，乙酸乙基乙烯酯(EVA)，Eudragit，明胶，聚丙烯酸，聚丙烯酸钠，聚异丁烯马来酸酐共聚物，海藻酸，海藻酸钠，角叉菜胶，阿拉伯胶，西黄蓍胶，梧桐胶，和聚甲基丙烯酸乙烯基酯，且其中更优选轻质硅酸酐，纤维素衍生物(CMC Na，HPMC，HPC，MC)和 Eudragit。

亲水聚合物优选的含量占本发明透皮给药胶带制剂粘合剂层总量的 0.1-20 重量%，更优选 0.5-10 重量%。

另外，本发明制剂的粘合剂层中还可加入交联剂，防腐剂，抗氧化剂，和其他组分。

作为交联剂，优选如氨基树脂，苯酚树脂，环氧树脂，醇酸树脂，不饱和聚酯等热固性树脂，异氰酸酯化合物，嵌段异氰酸酯化合物，有机交联剂，金属或金属化合物等无机交联剂。作为防腐剂，优选对羟基苯甲酸乙酯，对羟基苯甲酸丙酯，对羟基苯甲酸丁酯等。作为抗氧化剂，优选生育酚及其酯衍生物，抗坏血酸，硬脂酸酯，去甲二氢愈创木酸，二丁基羟基甲苯(BHT)，丁基羟基苯甲醚等。

本发明胶带制剂的粘合剂层优选以非水性基质制成，使用非水性基质可有效发挥本发明的效果。

具有上述组成的粘合剂层可使用任意常规方法制备。例如，当使用溶剂法制备时，可通过向聚合物的有机溶液中加入其他组分，然后搅拌，涂

抹于底层并干燥，制得本发明的制剂。另外，当所使用的聚合物要以热熔法使用时，可通过在高温时溶解聚合物组分，然后加入其他组分，搅拌，涂抹于基底层制得本发明的制剂。

本发明的胶带制剂除含有按上述组分制成的粘合剂层外，还可含有其他层，且其他层的组分无特别限制。例如，本发明的透皮给药的胶带制剂可由除粘合剂层外还含有的支持粘合剂层的基底层，粘合剂层上的可剥离片层等制成。

基底层可由例如，布，无纺布，聚氨酯，聚酯，聚乙酸乙烯酯，聚偏氯乙烯，聚乙烯，聚对苯二甲酸乙二醇酯，聚对苯二甲酸丁二醇酯，纸，铝片等或它们的复合材料制成。

本发明的透皮给药胶带制剂，芬太尼或其盐可经过皮肤连续吸收，对于不能口服麻醉性止痛剂的患者，是减轻疼痛的有力手段。另外，与侵袭性的持续皮内给药的方法相比，本发明的制剂可非侵袭性地给药，可减轻患者的负担。另外，给药量也很容易控制，例如，可根据患者的症状，年龄，体重，性别等因素，裁断制剂控制给药量。

实施例

下面将用实施例进一步具体说明本发明，但本发明并不受这些实施例所限，凡未脱离本发明技术思想范围的各种修饰和变化均应包括在本发明范围内。另外，实施例中，除非另外说明，所用“%”均为重量%。

实施例 1

乙酸钠	2.5%
丙烯酸型聚合物(PE-300)	88.5%
甲苯二异氰酸酯	1.0%
Pirotiodecane	3.0%
芬太尼柠檬酸盐	5.0%
总量	100%

将乙酸钠，Pirotiodecane 和芬太尼柠檬酸盐加入乙醇中，在室温搅拌

溶解。然后，向混合物中加入丙烯酸型聚合物在乙酸乙酯中的溶液和甲苯二异氰酸酯并搅拌。将混合物涂抹于聚对苯二甲酸乙二醇酯膜上 (PET) (30μm)，在 90 °C 热交联 15 分钟，得到 50μm 厚的粘合剂层。使用此粘合剂层用常规方法制得本发明的透皮给药胶带制剂。

实施例 2

乙酸钠	1.5%
Pirotiodecane	3.0%
液体石蜡	38.0%
多萜树脂增粘剂	29.5%
聚异丁烯	7.5%
苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物	16.5%
抗氧化剂 (BHT)	0.5%
硅酸铝	0.5%
芬太尼柠檬酸盐	3.0%
总量	100%

将除乙酸钠， Pirotiodecane 和芬太尼柠檬酸盐以外的组分在 180 °C 溶解并混合，然后加入剩余组分并分散制得均一混合物。将混合物涂抹在 PET 膜 (30μm) 上，得到 100μm 厚的粘合剂层。使用此粘合剂层用常规方法制得本发明的透皮给药胶带制剂。

实施例 3

乙酸钠	2.5%
Pirotiodecane	3.0%
液体石蜡	39.5%
多萜树脂增粘剂	21.7%
聚异丁烯	6.8%
苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物	20.4%
抗氧化剂 (BHT)	0.5%

硅酸铝	0.6%
芬太尼柠檬酸盐	5.0%
总量	100%

将除乙酸钠, Pirotidecane 和芬太尼柠檬酸盐以外的组分在 180 °C 溶解并混合, 然后加入剩余组分并分散制得均一混合物. 将混合物涂抹在 PET 膜 (30μm) 上, 得到 100μm 厚的粘合剂层. 使用此粘合剂层用常规方法制得本发明的透皮给药胶带制剂。

实施例 4

乙酸钠	2.5%
液体石蜡	12.5%
油溶性苯酚树脂增粘剂	39.5%
聚异丁烯	7.5%
苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物	30.5%
抗氧化剂 (BHT)	0.5%
月桂醇	2.0%
芬太尼柠檬酸盐	5.0%
总量	100%

将除月桂醇, 乙酸钠和芬太尼柠檬酸盐以外的组分在 180 °C 溶解并混合, 然后加入剩余组分并分散制得均一混合物. 将混合物涂抹在 PET 膜 (30μm) 上, 得到 100μm 厚的粘合剂层. 使用此粘合剂层用常规方法制得本发明的透皮给药胶带制剂。

实施例 5

乙酸钠	1.5%
Crotamiton	3.0%
液体石蜡	38.5%
多萜树脂增粘剂	29.5%
聚异丁烯	7.5%

苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物	16.5%
抗氧化剂(BHT)	0.5%
芬太尼柠檬酸盐	3.0%
总量	100%

将乙酸钠， Crotamiton， 芬太尼柠檬酸盐和液体石蜡在 80 °C 搅拌溶解，然后与事先溶有苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物，聚异丁烯，多萜树脂增粘剂和抗氧化剂的己烷溶液混合。将混合物涂抹在 PET 膜(30μm) 上，并在 85 °C 干燥 30 分钟，得到 50μm 厚的粘合剂层。使用此粘合剂层用常规方法制得本发明的透皮给药胶带制剂。

实施例 6

乙酸钠	2.5%
液体石蜡	35.0%
多萜树脂增粘剂	25.5%
聚异丁烯	7.0%
苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物	24.0%
抗氧化剂(BHT)	0.5%
硅酸铝	0.5%
芬太尼	5.0%
总量	100%

将除乙酸钠和芬太尼以外的组分在 180 °C 溶解混合，然后加入剩余组分并分散制得均一混合物。将混合物涂抹在 PET 膜(30μm) 上，得到 100μm 厚的粘合剂层。使用此粘合剂层用常规方法制得本发明的透皮给药胶带制剂。

实施例 7

乙酸钠	0.5%
Pirotiodecane	3.0%
液体石蜡	29.0%

多萜树脂增粘剂	42.1%
聚异丁烯	7.0%
苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物	16.4%
抗氧化剂(BHT)	0.5%
硅酸铝	0.5%
芬太尼柠檬酸盐	1.0%
总量	100%

使用上述组分(芬太尼柠檬酸盐:乙酸钠=2:1)，按照实施例2中描述的同样方法制得本发明的透皮给药胶带制剂。

实施例8

乙酸钠	1.5%
Pirotiodecane	3.0%
液体石蜡	28.9%
多萜树脂增粘剂	41.5%
聚异丁烯	6.9%
苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物	16.2%
抗氧化剂(BHT)	0.5%
硅酸铝	0.5%
芬太尼柠檬酸盐	1.0%
总量	100%

使用上述组分(芬太尼柠檬酸盐:乙酸钠=2:3)，按照实施例2中描述的同样方法制得本发明的透皮给药胶带制剂。

实施例9

乙酸钠	2.5%
Pirotiodecane	3.0%
液体石蜡	28.7%
多萜树脂增粘剂	41.0%

聚异丁烯	6.8%
苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物	16.0%
抗氧化剂(BHT)	0.5%
硅酸铝	0.5%
芬太尼柠檬酸盐	1.0%
总量	100%

使用上述组分(芬太尼柠檬酸盐:乙酸钠=2:5),按照实施例2中描述的同样方法制得本发明的透皮给药胶带制剂。

实施例10

乙酸钠	0.5%
Pirotiodecane	3.0%
液体石蜡	28.7%
多萜树脂增粘剂	41.0%
聚异丁烯	6.8%
苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物	16.0%
抗氧化剂(BHT)	0.5%
硅酸铝	0.5%
芬太尼柠檬酸盐	3.0%
总量	100%

使用上述组分(芬太尼柠檬酸盐:乙酸钠=6:1),按照实施例2中描述的方法制得本发明的透皮给药胶带制剂。

实施例11

乙酸钠	1.5%
Pirotiodecane	3.0%
液体石蜡	28.5%
多萜树脂增粘剂	40.5%
聚异丁烯	6.8%

苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物	15.7%
抗氧化剂(BHT)	0.5%
硅酸铝	0.5%
芬太尼柠檬酸盐	3.0%
总量	100%

使用上述组分(芬太尼柠檬酸盐:乙酸钠=2:1)，按照实施例2中描述的方法制得本发明的透皮给药胶带制剂。

实施例12

乙酸钠	2.5%
Pirotiodecane	3.0%
液体石蜡	28.2%
多萜树脂增粘剂	40.0%
聚异丁烯	6.7%
苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物	15.6%
抗氧化剂(BHT)	0.5%
硅酸铝	0.5%
芬太尼柠檬酸盐	3.0%
总量	100%

使用上述组分(芬太尼柠檬酸盐:乙酸钠=6:5)，按照实施例2中描述的方法制得本发明的透皮给药胶带制剂。

实施例13

乙酸钠	0.5%
Pirotiodecane	3.0%
液体石蜡	28.2%
多萜树脂增粘剂	40.0%
聚异丁烯	6.7%
苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物	15.6%

抗氧化剂(BHT)	0.5%
硅酸铝	0.5%
芬太尼柠檬酸盐	5.0%
总量	100%

使用上述组分(芬太尼柠檬酸盐:乙酸钠=10:1),按照实施例2中描述的方法制得本发明的透皮给药胶带制剂.

实施例14

乙酸钠	1.5%
Pirotiodecane	3.0%
液体石蜡	28.2%
多萜树脂增粘剂	39.5%
聚异丁烯	6.5%
苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物	15.3%
抗氧化剂(BHT)	0.5%
硅酸铝	0.5%
芬太尼柠檬酸盐	5.0%
总量	100%

使用上述组分(芬太尼柠檬酸盐:乙酸钠=10:3),按照实施例2中描述的方法制得本发明的透皮给药胶带制剂.

实施例15

乙酸钠	2.5%
Pirotiodecane	3.0%
液体石蜡	28.0%
多萜树脂增粘剂	38.9%
聚异丁烯	6.5%
苯乙烯-异戊二烯-苯乙烯嵌段共聚物	15.1%
抗氧化剂(BHT)	0.5%

硅酸铝	0.5%
芬太尼柠檬酸盐	5.0%
总量	100%

使用上述组分（芬太尼柠檬酸盐：乙酸钠 = 2:1），按照实施例 2 中描述的方法制得本发明的透皮给药胶带制剂。

对比实施例 1 - 5

对比实施例 1 - 5 分别对应于实施例 1 - 5。在每个对比实施例中，每个透皮给药胶带制剂按照相应的实施例制备，只是不加入在实施例 1 - 5 中使用的乙酸钠。

试验例 1

(体外皮肤渗透性试验)

使用裸鼠皮肤测定实施例 1 - 5，7 - 15 和对比实施例 1 - 5 中所得透皮制剂的皮肤渗透性。

选取裸鼠（6 - 9 周龄）的背部皮肤，小心除去真皮层一侧的脂肪。将皮肤安置在循环室中（flow-through cell），使真皮层侧变为受体层，其中水温为 37 °C 并围绕受体层外周循环。将从实施例 1 - 5，7 - 15 和对比实施例 1 - 5 得到的透皮给药胶带制剂贴于皮肤角质层侧，且受体层用生理盐水以 5 mL/小时的速率每隔 1 小时取样 1 次，共进行 24 小时。然后，精确测定每小时的流量，并使用高效液相色谱法测定药物浓度。按照下列方程计算每小时的渗透率，并测定稳定态的渗透率。所得结果列于表 1。

皮肤渗透速率 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$) = [药物浓度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) \times 流量 (mL)] / 制剂应用面积 (cm^2)

表 1

皮肤渗透速率 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{hr}$)	
实施例 1	15.5
实施例 2	25.3

实施例 3	36.8
实施例 4	35.2
实施例 5	22.3
实施例 7	8.8
实施例 8	8.2
实施例 9	7.6
实施例 10	9.4
实施例 11	22.2
实施例 12	20.5
实施例 13	12.2
实施例 14	29.4
实施例 15	35.8
对比实施例 1	1.2
对比实施例 2	1.0
对比实施例 3	1.2
对比实施例 4	1.5
对比实施例 5	1.1

从表 1 可明显看出, 从实施例 1 - 5, 7 - 15 得到的透皮给药胶带制剂比从对比实施例 1 - 5 得到的透皮给药胶带制剂有更高的皮肤渗透率.

特别可见, 芬太尼柠檬酸盐与乙酸钠的比例在 (3 ~ 5):(1.5 ~ 2.5) 范围内的实施例 1 - 5, 实施例 7、11、12、14、15 的透皮给药胶带制剂的皮肤渗透速率特别高.

其中, 芬太尼柠檬酸盐与乙酸钠的比例为 2:1 的实施例 1 - 5, 11 和 15 的透皮给药胶带制剂, 具有特别高的皮肤渗透速率.

试验例 2

(对兔皮肤初级刺激试验)

使用兔皮肤对实施例 1 - 5 获得的透皮给药胶带制剂进行体内初级刺激试验.

将实施例 1 - 5 得到的透皮给药胶带制剂贴于兔皮肤上, 检测贴后 24 小时和 48 小时皮肤红斑和水肿的情况, 与列于表 2 中的对皮肤刺激性的标准对照进行判定。每次两个值的总和被认为是刺激值。另外, 每次刺激值的平均值被认为是 PII 值。另外, 作为对照组, 使用药典日本产植物的粘性贴剂和商业可得的美国产贴剂(DURAGESIC)。其结果列于表 3。

表 2
对皮肤刺激标准

值	红斑	水肿
0	无	无
1	极轻度红斑	极轻度浮肿
2	明显的红斑	明显的浮肿
3	中-强的红斑	中-强的浮肿
4	猩红色的, 强的红斑	强的浮肿

表 3
对皮肤的刺激 (PII 值)

实施例 1	0.5
实施例 2	0.7
实施例 3	0.5
实施例 4	0.7
实施例 5	0.3
日本药局方绊创膏	0.3
DURAGESIC (美国市售品)	2.2*

*摘自 FDA 申请材料。

如表 2 所示可见, 实施例 1 - 5 记载的透皮给药胶带制剂与现有产品 (DURAGESIC) 相比, 其皮肤刺激性非常低, 与刺激性少的日本药局方绊创膏具有同等程度的皮肤刺激性。

工业实用性

应用本发明，可将芬太尼或其盐制备成低刺激性且具有极好的皮肤渗透性的透皮给药制剂，这是现有技术不能达到的。

因此，通过使用本发明的芬太尼透皮给药胶带制剂可长时间连续有效地向机体提供芬太尼或其盐并发挥其药理作用。

因此，本发明的芬太尼透皮给药胶带制剂对于不能口服麻醉性止痛剂的患者是非常有效地减轻疼痛的手段。